Aus der Inneren Abteilung des St. Johanneshospitals in Bonn
Chefarzt: Prof. Stursberg

Über Agranulocytose mit besonderer Berücksichtigung der Pentosenucleotidbehandlung.

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Bonn

*

Vorgelegt am 1. Oktober 1938

von

Gerd Schaefer

aus Beuel b. Bonn

Bonn 1938

Anton Brand

Gedruckt
mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität Bonn.

Referent: Prof. Dr. Stursberg
Korreferent: Prof. Dr. Martini.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Im Jahre 1907 veröffentlichte W. Türk einen tödlich verlaufenen Fall von Sepsis, bei dem sich statt der zu erwartenden Leukozytose eine auffallende Verminderung der weißen Blutkörperchen bei fast völligem Fehlen der granulierten Elemente fand. Türk glaubte eine angeborene Minderwertigkeit des Knochenmarks annehmen zu müssen und beschrieb seinen Fall unter dem Titel „Sepsis bei Verkümmerung des Granulocytensystems."

1912 teilte H. Stursberg eine ähnliche Beobachtung mit, und zwar handelte es sich um einen 41-jährigen Mann mit ausgedehnten Entzüdungen und Nekrosen in der Mundhöhle, zahlreichen Hautblutungen und Milzvergrößerung. Die Leukozytenzahl betrug 900 in mm^3, im Ausstrich fanden sich nur Lymphozyten, sowie einige Monozyten. Die roten Blutkörperchen zeigten keine Veränderungen. Der Patient starb 4 Tage nach Einsetzen der Erkrankung. Bei der Leichenöffnung fand sich im Schienbein reines Fettmark bei völligem Fehlen von granulierten Zellen. Das erythroblastische Gewebe im Rippenmark zeigte keine krankhaften Veränderungen. Da auf Grund der Sektion eine leukämische Erkrankung sicher ausgeschlossen werden konnte, nahm Stursberg eine Streptokokkensepsis an. Er glaubte, daß bei einer schon vorher bestehenden Minderwertigkeit des leukoblastischen Gewebes die Bakterientoxine eine Schädigung der Ursprungszellen der weißen Blutkörperchen bewirkt hätten, die eine völlige Entwicklungshemmung veranlaßt habe.

Durch den Weltkrieg, der jede wissenschaftliche Tätigkeit ruhen ließ, gerieten diese Beobachtungen wieder in Vergessenheit.

1922 berichtet W. Schultz im Verein für Innere Medizin und Kinderheilkunde in Berlin über 4 ähnliche Fälle, die sämtlich Frauen im mittleren Lebensalter betrafen. Er glaubte, daß

es sich um ein neuartiges Krankheitsbild handele, dem er nach dem hervortretendsten Symptom den Namen Agranulocytose gab.

Die Krankheit verlief unter dem Bild einer akut einsetzenden, hochfieberhaften Angina, die nach wenigen Tagen, bei zunehmender Benommenheit stets einen tödlichen Ausgang nahm. Es zeigten sich ausgedehnte Entzündungen, die nicht nur auf die Tonsillen beschränkt waren, sondern auch im Rachen, Kehlkopf, am Zahnfleisch und in einem Fall an den äußeren Genitalien auftraten und in kurzer Zeit zu tiefgreifenden Nekrosen führten. In einigen Fällen wurde Milz- und Leberschwellung und Subicterus beobachtet. Als wichtigstes Symptom fand sich eine charakteristische Veränderung im Blut: Eine hochgradige Verminderung der Leukocyten bis auf einige Hundert in mm^3 bei fast völligem Fehlen der granulierten Elemente. Das Knochenmark zeigte einen dem Blut entsprechenden Befund, nämlich Verringerung oder fast völliges Fehlen der neutrophilen und der eosinophilen Zellen und ihrer Vorstufen. Das rote Blutbild wies keine krankhaften Veränderungen auf, ebenso war der Plättchenapparat intakt, demgemäß fand sich auch im Knochenmark eine ungestörte Erythropose.

Die Ausführnngen von Werner Schultz erregten damals starkes Aufsehen, das seinen Niederschlag in zahlreichen Veröffentlichungen gleicher Beobachtungen in der deutschen und ausländischen Literatur fand.

Eine Übersicht des gesamten, recht ausgedehnten Schriftmaterals über die Agranulocytose läßt 3 große Abschnitte erkennen: Bis 1928 Wiedergabe von zahlreichen Krankheitsfällen mit Ergänzung, bezw. Änderung der Schultz'schen Symptomatologie; in den folgenden Jahren, nach der Entdeckung der medikamentös ausgelösten Agranulocytosefälle rückt die Ätiologie in den Mittelpunkt des Interesses, während man sich in der letzten Zeit mehr der Therapie zuwandte.

Die Schultz'sche Krankheitsbezeichnung Agranulocytose ist in den folgenden Jahren häufig angegriffen worden. Man sagte mit Recht, daß das Charakteristische der Erkrankung in

einer Verminderung der Leukozyten bestehe, während unter „Zytose“ eine Zellvermehrung zu verstehen sei. Unter den neuen Namen, die für die Schultz'sche Krankheit geprägt wurden, und die zum Teil auch nicht sehr glücklich gewählt waren, seien folgende genannt: Aneutrophilie, Aneutrocystose, Angina agranulocytotica, maligne Neutropenie, Stomatitis gangränosa myelophtisica, Mucositis necroticans agranulocytitica. Schultz selbst nimmt hierzu im Jahre 1932 folgendermaßen Stellung: „Der Ausdruck Agranulocytose bedeutet in Anlehnung an Nephrose und Hepatose eine nicht auf Entzündung beruhende Erkrankung des Granulocytensystems, bei der die Voraussetzung des α-privativum den Gewebsschwund hervorheben soll.“ Inzwischen hat sich auch die Bezeichnung Agranulocytose so fest in Fachkreisen eingebürgert, daß sie sich durch andere, wenn vielleicht auch bessere Namen nicht verdrängen lassen wird.

Im Folgenden möchte ich nun versuchen einen Überblick über unser derzeitiges Wissen von der Agranulocytose zu geben.

Das Krankheitsbild gleicht anfangs einer Angina follicularis, Angina Plaut-Vincenti oder einer Diphterie. Es sei ausdrücklich betont, daß sich die Agranulocytose namentlich im Anfangsstadium ohne Kontrolle des Blutbildes von diesen häufigen Halserkrankungen vielfach nicht unterscheiden läßt. Es bleibt jedoch meist nicht bei Rötung und Belägen, bald treten ausgedehnte, oft tiefgreifende Gewebszerstörungen hinzu. Wenn auch die Hauptlokalisation dieser Nekrosen die Tonsillen und im weiteren Sinne der Waldeyer'sche Rachenring ist, so können sie doch überall dort auftreten, wo die Haut bezw. die Schleimhaut geringen äußeren Schädlichkeiten ausgesetzt ist. Hier sei auch erwähnt, daß Fälle echter Agranulocytose ohne entzündliche Beteiligung der Tonsillen mehrfach beobachtet worden sind. Fast immer findet sich eine Beteiligung des Zahnfleisches und zwar von der einfachen Rötung und Schwellung bis zu ausgedehnten Gewebszerstörungen. In manchen Fällen greift der Krankheitsprozeß auch auf den Kiefer über, der teilweise oder ganz nekrotisch werden kann. Weiter ist häufig

eine Glossitis vorhanden, auch hier kann es zur teilweisen Zerstörung der Zunge kommen. Geschwürige Prozesse treten im Oesophagus, Magen, Dünndarm, Dickdarm, also im ganzen Verdauungstraktus bis zum Anus auf. Eine Beteiligung der weiblichen Genitalien wurde schon von Schultz 1922 in einem Falle beobachtet. Auch die äußere Haut kann Ulcerationen aufweisen. Es sind mehrere Fälle von ausgedehnten Nekrosen an Fingerbeere, Ohrläppchen und Ellenbeuge nach Blutentnahmen beschrieben worden. J. Vonkennel hält auf Grund eigener Beobachtungen Pruritus für ein prämonitorisches Zeichen einer Nekrose an der äußeren Haut.

Wodurch kommt es nun zu diesen Gewebszerstörungen? Nach der heute allgemein verbreiteten Ansicht sind die Hautnekrosen untergeordnete, sekundäre Erscheinungen, denen der Schwund der granulierten Leukozyten, der Schutzwaffen des Organismus, vorausgeht. Jakson, Parker und Taylor beobachteten bei einem typischen Fall von Agranulocytose 3 Tage vor Auftreten der Angina eine Leukopenie von 500 in mm^3 bei subjektivem Wohlbefinden und völliger Arbeitsfähigkeit des Patienten. „Bei dieser Irresistenz der Gewebe, die besonders die Schleimhäute erfaßt, kommt es an besonders disponierten Stellen aus geringem Anlaß heraus zu hemmungsloser Ansiedlung banaler Erreger, die nunmehr dem Krankeitsbild ihren Stempel aufdrücken“ (W. Schultz).

Die Bakteriologie der Agranulocytose bietet nichts Charakteristisches und sei lediglich der Vollständigkeit halber hier eingefügt. Nach W. Schultz zeigen die Abstriche der Nekrosen eine unspezifische Mischflora. Es konnten Pneumo-, Strepto-, Staphylokokken, Diphteriebacillen, fusiforme Stäbchen und Spirillen nachgewiesen werden. Im Blut können Strepto-, Staphylo-, Pneumokokken, Pyocyaneus und Bacterium coli vorkommen. Es sei jedoch darauf hingewiesen, daß es nur in vereinzelten Fällen und zwar meist im Endstadium zu einem massiven Einbruch von Erregern in die Blutbahn kommt. Die Prognose solcher Fälle ist infaust.

Der weitere Verlauf kann sich nun so gestalten, daß die Erkrankung unter zunehmender Sommolenz bei hohen Temperaturen zum Tode führt, meist unter den Erscheinungen einer terminalen Septicopyämie oder einer Bronchopneumonie. Kurze Zeit nach der ersten Schult'schen Veröffentlichung wurden jedoch schon Fälle beobachtet, in denen die Patienten teils mit, teils ohne Therapie die Erkrankung überstanden. Bei langsamem Anstieg der Leukocytenwerte kommt es zu einer lytischen, selten kritischen Entfieberung und zur Reinigung der Nekrosen. Häufig folgt der Leukopenie für mehrere Tage eine Leukozytose mit relativer Vermehrung und Linksverschiebung der granulierten Elemente. Ein Teil der Fälle erreicht jedoch nicht die normale Leukozytenformel. Die Leukozytenzahl bleibt dauernd unter der Norm, meist besteht dabei eine relative Vermehrung der Lymphozyten. Nach Rohr besteht bei einem solchen Blutbild Neigung zu Recidiven. Die Schultz'sche Annahme eines akuten Verlaufes der Agranulocytose trifft für die Mehrzahl der Erkrankungen zu. Es sei jedoch darauf hingewiesen, daß auch subakute und chronische Fälle beobachtet wurden.

Eingehende Untersuchungen des Knochenmarks, namentlich die Knochenmarkspunktion in vivo zeigten, daß die Morphologie des Knochenmarks bei der Agranulocytose nicht so einfache Verhältnisse aufweist, wie Schultz anfangs annahm. Er glaubte, daß „der Befund des Knochenmarks ein Spiegelbild des Blutbildes" ergebe. Wir werden sehen, daß dies wohl für einen Teil der Fälle, jedoch längst nicht für alle zutrifft. Wir folgen hier den Untersuchungen von K. Rohr in Übereinstimmung mit Bock und einigen amerikanischen Autoren, die selbständig zu den gleichen Ergebnissen kamen.

Rohr unterscheidet 3 Gruppen:

1. Neutropenie infolge Ausschwemmungshemmung der Neutrophilen aus dem morphologisch normalen, zuweilen sogar hypertrophischen Knochenmark.

2. Neutropenie infolge Reifungshemmung der Myelozyten zu Neutrophilen.

3. Neutropenie infolge Entwicklungshemmung.

Im ersten Falle handelt es sich also um eine reine Knochenmarksblokade. In der 2. Gruppe ist reichlich myeloisches Gewebe mit Myeloblasten und Myelocyten vorhanden, jedoch fehlen die reifen Leukozytenformen fast gänzlich. Rohr nimmt deshalb in diesen Fällen eine Reifungshemmung an. In der 3. Gruppe findet sich ein aplastisches Knochenmark mit Fehlen aller myeloischen Elemente. Der Verfasser weist darauf hin, daß fließende Übergänge zu allen 3 Gruppen vorhanden sind.

Rohr glaubt auf Grund des jeweiligen Knochenmarkbefundes eine Prognose der Erkrankung stellen zu können. Günstige Aussichten auf Wiederherstellung bestehe in den Fällen, bei denen es sich um eine reine Knochenmarksblokade handele. Ernster sei die Reifungshemmung zu nehmen, bei der eine schwere funktionelle Schädigung des Knochenmarks vorhanden sei. Ob bei der Entwicklungshemmung noch eine restitutio ad integrum möglich ist, sei noch unentschieden. Die Erfahrung zeigt, daß ein Sinken der Leukozytenwerte unter 1000 im mm^3 stets eine ernste Prognose ergibt, ebenso das Hinzukommen einer komplizierenden Sepsis oder Pneumonie. Eine relative Vermehrung der Monocyten gestattet im allgemeinen eine günstige Voraussage.

An dieser Stelle sei auch einiges zur Statistik der Agranulocytose bemerkt.

Nach A. Küpfer beträgt die Sterblichkeit der Agranulocytose 77,5 %. Es wurden 227 Fälle statistisch ausgewertet, und zwar erfolgte keine Trennung der behandelten von den unbehandelten Fällen, ausgenommen wurden nur die Kranken, bei denen Pentosenucleotid in der Therapie verwandt worden war.

Die Altersstatistik zeigt ein seltenes Vorkommen der Agranulocytose im Kindes- und im vorgeschrittenen Greisenalter. Die meisten Erkrankungen fallen zwischen das 5. und 7. Lebensjahrzehnt.

Die Trennung nach dem Geschlecht ergibt, daß Frauen dreimal so häufig als Männer an Agranulocytose erkranken.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Taussig und Schnoebelen an Hand eines Materials von 330 Fällen.

Die Ätiologie der Agranulocytose war lange Zeit völlig in Dunkel gehüllt und ist auch heute noch stark umstritten. Schultz glaubte anfangs für seine Erkrankung einen spezifischen Erreger annehmen zu müssen, ließ jedoch diese Annahme später selbst fallen und sprach allgemeiner gefaßt von einer „elektiven Schädigung des Knochenmarks durch ein unbekanntes Agens". Daß bei gewissen Infektionskrankheiten infolge einer Einwirkung der Bakterientoxine eine Leukopenie entstehen kann, war schon seit langem bekannt. Diese sogenannte symptomatische Granulocytopenie (Nägeli) kann gelegentlich im Verlauf einer schweren Pneumonie oder einer Sepsis beobachtet werden. Es wurde nun viel über die Frage gestritten: Ist die Agranulocytose lediglich das Symptom einer Sepsis? Diese Frage kann heute verneint werden, da in vielen Fällen das Blut in vivo und auch nach dem Tode kulturell steril gefunden wird. Wie schon gesagt wurde, ist die Sepsis im allgemeinen eine untergeordnete Erscheinung, erst der Schwund der Leukozyten macht den Organismus wehrlos und gibt damit den Erregern die Möglichkeit in die Blutbahn einzubrechen. In einigen Fällen ist jedoch die Sepsis sicher als die primäre Erkrankung anzusehen. Es wurden Beobachtungen mitgeteilt, in denen es im Verlauf einer Sepsis nach anfänglicher Leukozytose zu einer Leukopenie kam und im Endstadium eine Agranulocytose mit allen typischen Erscheinungen auftrat.

Der Umstand, daß in überwiegender Zahl Frauen jenseits des Klimakteriums an Agranulocytose erkranken legte die Vermutung nahe, daß die Erkrankung durch eine ovarielle Hypofunktion ausgelöst sein könnte. Friedemann veröffentlicht 1930 2 Fälle, in denen es im Anschluß an Exstirpation der Ovarien zu Agranulocytose gekommen war. Auch die Beobachtung, daß der Ausbruch der Erkrankung vielfach in der

Menstruation erfolgt, ließ an eine Beteiligung der weiblichen Keimdrüsen denken. Dem ist die Tatsache entgegenzusetzen, daß Frauen ohne irgendwelche Zeichen einer Keimdrüseninsuffizenz, und daß vor allem auch Männer und Kinder erkranken können. Infolgedessen müssen wir, wenn wir überhaupt einen Einfluß der Keimdrüsen anerkennen wollen, annehmen, daß bei ovarieller Hypofunktion vielleicht eine Disposition zu Agranulocytose besteht.

Hansen, Buns und Holten versuchten in der Annahme, daß durch Störung des hormonalen Gleichgewichtes eine Bereitschaft zu Erkrankung an Agranulcytose gegegeben sei, bei 18 Kranken mit verschiedenen endokrinen Störungen (Addison, Diabetes, Dystrophia adiposo-genitalis, hypophysärer Zwergwuchs) experimentell Agranulocytose auszulösen. Die Versuche fielen negativ aus.

A. Hartwich glaubt, ausgehend von der Beobachtung, daß sich bei der Sektion Agranulocytoseerkrankter als häufiger Nebenbefund eine Lebercirrhose findet, daß Gifte, die durch Dysfunktion der Leber im intermediären Stoffwechsel entstehen, zu einer Schädigung des Knochenmarks führen. Hartwich weist dabei auch auf die Zusammenhänge zwischen Leber und Stoffwechsel bei der perniciösen Anämie hin.

Wegweisend in der Erkenntnis des Wesens der Erkrankung wirkten die Veröffentlichungen von Benatt und Pfeiffer. Sie berichteten 1929 über „mehrere Fälle von Agranulocytose als Ausdruck schwerster Toxizität bei letalen Luesfällen, Benzol-, Arsen-, und Arsenobenzolvergiftungen.“ Es folgen zahlreiche Veröffentlichungen, die diese Beobachtung bestätigen und neue Arzneimittel für das Auftreten von Agranulocytose verantwortlich machen. Gleichzeitig entbrennt ein heftiger Streit um die Frage, ob diese Erkrankungen als „echte“ Agranulocyten anzusehen seien. Schultz glaubte auf einer strengen Trennung bestehen zu müssen und zwar, weil sich in den Fällen von Agranulocytose, die sich auf chemischer Grundlage entwickeln, sehr häufig eine Beteiligung des roten Blutbildes

mit Anaemie und haemorrhagischer Diathese findet. Umgekehrt wurde namentlich von amerikanischen Forschern die Frage aufgeworfen, ob die Agranulocytose nicht vielleicht in allen Fällen auf die Einwirkung von Medikamenten zurückzuführen sei.

Der Streit ist heute nach Ansicht der meisten Forscher dahin entschieden, daß eine grundsätzliche Trennung der beiden Formen nicht möglich ist. Wohl erfolgt allgemein eine Trennung nach der Ätiologie in genuine und chemisch-toxische Agranulocytose.

Nach unserer heutigen Ansicht kann Agranulocytose durch folgende Medikamente ausgelöst werden: An erster Stelle durch Verbindungen, die einen Benzolkern enthalten, d. h. die Arsenobenzolkörper (Salvarsan, Neosalvarsan, Silbersalvarsan, Acethylarsan, Rodarsan, Stovarsol), Pyramidon und Dinitrophenol, ein in Amerika beliebtes Entfettungsmittel. Weiter durch organische und anorganische Arsensalze, durch Goldpräparate (Sanocrysin, Solganal, Lopion.) In der letzten Zeit ist auch Prontosil als ein Agranulocytose auslösender Faktor mehrfach beschrieben worden, (Models und Leeds, Borst, Bresgen), jedoch sind diese Beobachtungen noch keineswegs als beweisend anzusehen.

Über die Wirkungsweise der benzolringhalten Medikamente herrscht noch Unklarheit. Bolton glaubt, daß sich Umwandlungsprodukte mit toxischen Eigenschaften entwickeln, die gegen das myeloische System gerichtet sind. Nach Kracke, Roy und Parker bewirken die im Magendarmkanal durch Oxydierung des Benzolkerns entstehenden Chinone eine elektive Schädigung des Knochenmarks. Dem widerspricht Bock auf Grund der Beobachtung, daß eine im Verlauf einer antiluischen Kur aufgetretene Agranulocytose trotz Weitergabe pyramidonhaltiger (also auch benzolringhaltiger Mittel) zur Ausheilung kam. Auch die Beobachtungen von Damesheck, Colmes und anderen, die experimentell durch parenterale Pyramidonapplikation Agranulocytose auszulösen vermochten, lassen sich mit

der Auffassung Kracke's und seiner Mitarbeiter kaum ein Einklang bringen.

Es ist im Anfang vielleicht bezweifelt worden, daß ein so harmloses und gebräuchliches Arzneimittel wie das Pyramidon das schwere Krankheitsbild der Agranulocytose hervorzurufen vermöchte. Die experimententellen Arbeiten von Plum, Squier und Madison, von Bonsdorf, Dameshek und Colmes, Hansen, Buns und Holten, Videbach, Brönche und anderen dürften diese Frage jedoch jetzt geklärt haben. Es wurden Patienten, die eine Agranulocytose überstanden hatten und bei denen der Verdacht eines Zusammenhanges der Erkrankung mit Pyramidon bestand, eine einmalige Dosis des Arzneimittels von 0,1 bis 1,0 verabreicht. Der Verlauf der Versuche war folgender: Nach 1 bis 4 Stunden zeigte sich eine erhebliche Leukozytendepression, die einen bis mehrere Tage anhielt. Es folgte dann ein Anstieg der Weissen bis zu normalen oder leicht erhöhten Werten, häufig mit Linksverschiebung der granulierten Elemente. In einem Teil der Fälle ging dem Leukozytensturz eine kurzdauernde, geringfügige Leukozytose voraus. Häufig wurden auch Symptome einer Allgemeinreaktion des Organismus wie Fieber, Schüttelfrost, schweres Krankheitsgefühl, vereinzelt auch Stomatitis und Schluckbeschwerden beobachtet. Kurz hingewiesen sei an dieser Stelle auf eine Veröffentlichung von J. Kraul, der im Anschluß an eine experimentell durch Pyramidon ausgelöste Agranulocytose einen Lungenabszess sich entwickeln sah, der erst nach $^3/_4$ jährigem Krankenlager durch Thorakoplastik zur Ausheilung kam. Der Verfasser weist in seiner Arbeit nachdrücklich auf die Gefahren hin, die die experimentelle Auslösung einer Agranulocytose mitsichbringen kann.

Die toxische Wirkung des Pyramidon auf das Knochenmark rief, da es sich ja um ein allgemein gebräuchliches, in Deutschland nicht dem Rezepturzwang unterstehendes Mittel handelt, erhebliche Beunruhigung in Fachkreisen hervor. Es wurden, namentlich im Ausland Stimmen laut, die für eine

gänzliche Entfernung des Pyramidons aus dem Arzneischatz eintraten. Auf Veranlassung des Reichsgesundheitsamtes untersuchte W. Schilling bei 60 Kranken die Wirkung von Pyramidon in reiner Form und in Kombination mit Barbitursäure, ohne einen nennenswerten Einfluß auf das weiße Blutbild feststellen zu können. Die gleichen Ergebnisse zeigten die Untersuchungen von Dennig (60 Fälle). Benard und Rothschuh beobachteten am Rheumaforschungsinstitut in Aachen die Wirkung von hohen Pyramidondosen (ca. 130 g in 4—6 Wochen) an Hand eines umfangreichen Krankenmaterials von 2300 Fällen. In einem einzigen Fall entstand Agranulocytose, jedoch erscheint hier der Zusammenhang mit der Pyramidonmedikation aus zeitlichen Gründen sehr zweifelhaft. Zusammenfassend läßt sich sagen, daß bei der weiten Verbreitung des Pyramidons die Zahl der durch das Medikament ausgelösten Agranulocytosefälle nur sehr gering ist. Es besteht infolgedessen kein Grund zur Entfernung des therapeutisch wertvollen Pyramidons aus dem Arzneischatz, jedoch wäre die Einführung des Rezepturzwanges wünschenswert. Bei längerer Pyramidonmedikation empfiehlt sich eine fortlaufende Kontrolle des Blutbildes. Umgekehrt sollte bei jeder Agranulocytose, auch wenn ein ursächlicher Zusammenhang der Erkrankung mit Pyramidon nicht feststeht, auf die Darreichung dieses Medikamentes verzichtet werden.

Daß die Wirkung des Pyramidons nicht in einer massiven Giftwirkung auf das Knochenmark bestehen kann, ergibt sich aus dem Vorhergesagten ohne weiteres. Da wir gesehen haben, daß unter denselben Bedingungen nur wenige Menschen an Agranulocytose erkrankten, muß eine angeborene oder erworbene Krankheitsbereitschaft angenommen werden. Weiter zeigt die genaue Erforschung der Vorgeschichte in fast allen Fällen, daß die Kranken das Medikament lange Zeit gut vertragen haben, um dann plötzlich ohne ersichtlichen Grund mit einem Anfall von Agranulocytose zu reagieren. Es liegt deshalb nahe, in der Agranulocytose eine allergische Reaktion des Knochenmarks zu sehen. (Bock, Rohr, Eisler, Holten,

Disselmeyer, Zorn u. a.) Durch fortgesetzte kleine Dosen kommt es zu einer Sensibilisierung des Organismus. Das Medikament wirkt dabei durch Bindung an Körpereiweis im Sinne eines Antigens. Der Ausbruch der Agranulocytose wäre dann als anaphylaktischer Shok des Knochenmarks zu deuten. Von dieser Anschauung ausgehend versuchte Bock auch eine Deutung der genuinen Fälle. Er glaubt, daß ihre Ätiologie eine „infektiöstoxische“ ist. Ausgehend von fokalen Herden an den Tonsillen, Zähnen, Nebenhöhlen u. s. w. kommt es durch längere Einwirkung kleinster, mit der Blutkultur nicht mehr erfaßbarer Bakterienmengen oder Bakterientoxine zu einer Sensibilisierung des Knochenmarks. Für den Vorgang einer hyperergischen Knochenmarksreaktion spricht das oft beobachtete Auftreten einer Agranulocytose im Anschluß an geringfügige Arbeiten am Focus, wie Zahnextraktion, Tonsillektomie, Nasenseptumoperation, weiterhin auch die häufig zu findende anamnestische Vorbelastung mit anderen allergischen Erkrankungen. Bock faßt seine Ansicht folgendermaßen zusammen: „Es handelt sich bei der Agranulocytose um die anaphylaktische Krise des myeloischen Gewebes, die bei Überempfindlichkeit des Granulocytenapparates sowohl infektiös-toxisch, als auch medikamentöstoxisch ausgelöst werden kann.“

Schon bald, nachdem sich gezeigt hatte, daß die Agranulocytose nicht in jedem Falle einen tödlichen Verlauf nehmen muß, erwachte auch das Interesse an einer aktiven Therapie. Die ersten Versuche einer therapeutischen Beeinflussung unternahm U. Friedmann. Er berichtete 1927 über 3 nach Röntgenreizbestrahlung der langen Röhrenknochen geheilte Fälle. In der Folgezeit vielfach angewandt, zeitigte diese Therapie bei den einzelnen Autoren jedoch gänzlich verschiedene Ergebnisse und wurde von einzelnen Forschern sogar als schädlich ganz verworfen. Bock warnt aus der Erfahrung heraus, daß bei der myeloischen Leukämie durch Röntgenstrahlen rasch eine völlige Verödung des myeloischen Gewebes erzielt wird, vor einer Bestrahlung der platten Knochen. Über gute Erfolge

berichten Taussig und Schnoebelen, die bei Röntgenbestrahlung in 53% der Fälle Heilung erzielten. Die Wirkungsweise der Röntgenstrahlen ist schwer zu erklären. Bock glaubt, daß ein Reiz auf das Knochenmark ausgeübt wird, der die in den langen Röhrenknochen schlummernde Fähigkeit der Blutbildung wecken soll. Nach Niekau und Doan handelt es sich um eine Art endogener Nucleotidtherapie. Durch die Röntgenstrahlen kommt es zu einer teilweisen Zerstörung myeloischer Herde unter gleichzeitigem Freiwerden von Nucleotiden.

Die Röntgenbestrahlung ist heute gegenüber anderen, zuverlässigeren Methoden mehr und mehr in den Hintergrund getreten und wird jetzt nur mehr von wenigen Autoren empfohlen. Raillet und Mitarbeiter untersuchten die Wirkung der Radiumstrahlen auf das Knochenmark, konnten jedoch keine Beeinflussung der Agranulocytose durch Radium feststellen Versuche einer unspezifischen Reizkörpertherapie wurden vielfach unternommen, ohne jedoch einen nennenswerten Erfolg zu zeitigen. 1930 berichteten Bock und Weede über günstige Ergebnisse in der Agranulocytosebehandlung bei Anlegung eines sterilen Terpentinabszesses. Nach den teilrexperimentellen Untersuchungen von Camerer bewirkt der Terpentinabszeß eine Steigerung der Abwehrkräfte des Organismus gegenüber Infektionen

Stockinger sah durch das „knochenmarksaktive Hormon Adrenalin“ für Stunden eine geringe Vermehrung der Leukozyten, die jedoch auf den Verlauf der Erkrankung keinen nennenswerten Einfluß ausübte.

In der Folgezeit wurden vielfach Organpräparate in der Therapie der Agranulocytose angewandt. Malberg und Wiles empfehlen einen Extrakt aus gelbem Knochenmark in öliger Lösung, L. P. Hamburger wandte erfolgreich Squibbs Leukozytenbrei, ein amerikanisches Präparat an. B. Ulrichs gab parenteral einen Orangepreßsaft aus Knochenmark, Milz, Hypophyse und Thymus eines 5 Wochen alten Ziegenlammes. Die Wirkung der Organextrakte dürfte, da es sich ja meist um

zellreiche Organe handelt, durch Nucleinstoffe bedingt sein. Eine exakte Beurteilung der einzelnen Vorschläge ist jedoch nicht möglich, da von den Autoren stets nur über die Wirkung bei einigen wenigen Fällen berichtet wird. Vielfach angewandt wird die parenterale Lebertherapie, die von Schultz, Schittenhelm, Murphy, Corilli und zahlreichen anderen mit gutem Erfolg angewandt wurde. Hierbei ging man von der Beobachtung aus, daß sich bei der perniciösen Anämie unter der Einwirkung von Leberstoffen neben einer Beeinflussung der Erythrozyten stets auch eine Vermehrung der Leukozyten findet. Schultz sieht den Wert der Lebertherapie in einer allgemeinen Kräftigung und empfiehlt sie deshalb besonders in chronisch recidivierenden Fällen.

Zu den ältesten Mitteln der Agranulocytose zählt die Bluttransfusion. Über gute Erfolge berichten vor allem die Autoren, die große Blutmengen transfundierten. Wie der günstige Einfluß auf die Agranulocytose zustandekommt, ist noch völlig ungeklärt. Daß es sich nicht um einen Ersatz der fehlenden Leukozyten aus dem transfundierten Normalblut handeln kann, geht einwandfrei aus den Beobachtungen von Adler, Schultz und Schittenhelm hervor. Die übertragenen Leukozyten verschwinden schon nach wenigen Stunden aus dem Empfängerblut, ja es kommt häufig noch zu einem weiteren Absinken der Leukozytenzahl. Dennoch empfiehlt Schultz die Blutübertragung, weil sie wenigstens vorübergehend, „wenn auch nur auf Stunden die Genesungschance des Kranken verbessert.“ Bock empfiehlt sie zur Überbrückung der 4 Anfangstage der Erkankung, da bei den anderen, sonst verwandten Mitteln wie Röntgen- und Nucleotidtherapie stets einige Tage vergehen, bis sich eine Wirkung auf das Allgemeinbefinden und die Leukozytenzahl konstatieren läßt.

Recht interessant sind die Versuche dem Agranulocytosekranken durch die Bluttransfusion eine größere Menge von Leukozyten zu übertragen, als im Normalblut enthalten sind. Bock und Riehn übertrugen im Jahre 1931 Spenderblut, bei

dem man durch vorherige Terpentininjektionen eine Leukozytose hervorgerufen hatte. In der gleichen Richtung liegen die Versuche von F. Lainer, der 1937 über „Behandlung der Agranulocytose durch Fieberbluttransfusionen“ berichtet. Es erfolgte eine Vorbehandlung der Blutspender durch intraglutaeale Milchinjektionen. Hierdurch wurde nach 4 bis 5 Stunden ein Leukozytenanstieg auf das Doppelte der Norm erreicht. Der Verfasser berichtete über 4 geheilte Fälle, von denen 2 aplastisches Knochenmark aufwiesen, nach Rohr also eine sehr schlechte Prognose hatten.

Von dem gleichen Gedanken möglichst leukozytenreiches Blut zu übertragen ausgehend, unternimmt Bock 1937 den Versuch der Behandlung eines Agranulocytosefalles durch Leukämiebluttransfusionen. Es wurden bei einer Patientin, die an schwerer Agranulocytose erkrankt war, insgesamt 14 Übertragungen von Blut eines an myeloischer Leukämie erkrankten Patienten vorgenommen. Die gespendete Leukozytenmenge entsprach 250 Normalbluttransfusionen. Gleichzeitig wurden jedoch am 2., 4. und 6. Krankheitstag je 10 ccm Nucleotrat verabreicht. Ähnlich liegen die Verhältnisse bei dem mit Leukämieblut behandelten Fall, über den Deglmann berichtet. Auch hier wurde gleichzeitig Nucleotrat in großen Mengen gegeben. Es erscheint sehr fraglich, ob die Übertragung des Leukämieblutes in diesen Fällen zur Heilung führte, da beide Autoren übereinstimmend über ein schnelles Verschwinden der übertragenen Leukozyten aus Empfängerblut berichten. Es liegt nahe anzunehmen. daß das Leukämieblut im Sinne von Normalbluttransfusionen gewirkt hat, deren günstiger Einfluß auf die Agranulocytose ja längst anerkannt ist. Wenn man mit Jehn die Wirkung der Bluttransfusion in den durch Zerfallsprodukte freiwerdenen Nucleinstoffen sieht, so wäre das Leukämieblut insoweit überlegen, als die Menge der freiwerdenden Kernsubstanzen bei dem massenhaften Leukozytenzerfall der Leukämiebluttransfusion eine weit größere ist, als bei der Normalbluttransfusion. Noch schwieriger erscheint die Beur-

teilung dadurch, daß in den beiden mitgeteilten Fallen gleichzeitig Nucleotrat, ein ebenfalls in der Agranulocytosebehandlung schon bewährtes Mittel, gegeben wurde. WeiterhIn ist zu überlegen, daß die Leukämie, ein ursächlich noch ungeklärtes Krankheitsbild, zu den infektiösen Granolomen gerechnet wird. Es erscheint deshalb die Übertragung von Blut einer unheilbaren, möglicherweise infektiösen Erkrankung auf einen Agranulocytosekranken zumindest sehr gewagt.

Von den Amerikanern Reznikoff, Rinehart, Jakson, Parker und Taylor wurden im Jahre 1931 die Nucleotide in die Therapie der Agranulocytose eingeführt. Über die Leukozytenzahl steigernde Wirkung der Nucleinsäuren berichtete J. Meiser schon im Jahre 1909, er empfahl ihre Anwendung zur Steigerung der antibakteriellen Abwehrkräfte.

Nucleinsäure ist ein Bestandteil der Nucleoproteide, letztere sind zusammengesetzte Eiweißkorper, die einen wesentlichen Bestandteil aller Zellkerne bilden. Es sei hier das Schema des Aufbaues der Nucleoproteide nach L. Lichtwitz wiedergegeben:

Nucleoproteid
Eiweiß Nuclein
Eiweiß Nucleinsäuren

Die Nucleotide bestehen nach Jakson aus einer Purin- und einer Pyrimidinbase mit Pentose und Phosphorsäure. Durch Verlust der Phosphorsäure werden sie zu den Nucleosiden, durch weiteren Verlust der Pentose zu Purin- und Pyrimidinbasen abgebaut. Die Nucleotide sind wasserlöslich und zwar entsprechend der Größe ihres Moleküls in kolloidaler Form.

Die ersten Versuche einer Nucleinsäuretherapie der Agranulocytose machte P. Reznikoff mit dem Adeninsulfat, einen Spaltprodukt der Nucleinsäure. Der Verfasser berichtet über 35 Fälle, hiervon waren 15 unkompliziert. 11 der unkomplizierten Fälle wurden geheilt. Nucleinsäure ruft primär eine

Leukozytendepression und dann erst eine Steigerung der Leukozyten hervor. Jakson und seine Mitarbeiter fanden nun ein Nucleotid, das an Pentose gekoppelt schon im normalen Blnt vorkommen soll, und das die unerwünschte Nebenwirkung der primären Leukozytensenknng vermissen ließ. Die Erfolge mit dem neuen Pentosenucleotid waren sehr ermutigend. 1931 veröffentlichten Jakson, Parker, Rinhart und Taylor eine Arbeit über 20 Fälle, die mit dem neuen Präparat behandelt worden waren, von denen 14 geheilt wurden. 1932 konnten dieselben Autoren schon über 69 mit Pentosenucleotid behandelte Agranulocytosekranke berichten, von denen 71 %, eine bis dahin unerreichte Zahl, in Heilung ausgingen. Ausgeschlossen wurden bei dieser Aufstellung Kranke, die moribund eingeliefert wurden und in den ersten 72 Stunden nach Beginn der Behandlung starben und weiterhin die Patienten, die schon so kurz nach Einsetzen der Therapie wieder hergestellt waren, daß das Pentosenucleotid nicht als Ursache des Erfolges anzusehen war. Von den 69 mitgeteilten Fällen waren 54 typische Agranulocytosefälle, von diesen 54 wurden 38 (=70 %) geheilt. 9 Fälle recidivierten, sprachen jedoch auf eine erneute Pentosenucleotidbehandlung wieder gut an, bis auf 2 Fälle, die an schweren Recidiven starben. Die hämatologische und klinische Besserung setzte am 4., 5. oder 6. Tag nach Beginn der Behandlung ein. Das Pentosenucleotid wurde in schweren Fällen intravenös gegeben und zwar täglich 0,7 in 100 ccm physiologischer Kochsalzlösung. In weniger dringlichen Fällen wurde es intramuskulär (0,7 in 10 ccm phys. Kochsalzlösung) verabfolgt. Bei intravenöser Applikation wurden in einzelnen Fällen starke Temperatursteigerungen mit Schüttelfrost beobachtet.

In Deutschland berichteten Brugsch und Lautsch über 4 mit Pentosenucleotid behandelte Fälle, von denen 3 geheilt wurden.

(Herstellung dieses Präparates ist The Smith, Klin. and Frenche Co., es wird unter dem Namen „Pentosenunleotid K 96“ in den Handel gebracht.)

Es fehlt jedoch nicht an kritischen Stimmen, die von der Pentosenucleotidtherapie keinerlei Erfolg sahen (Hall, Castleden, I. Fettes u. a.)

Interessant und aufschlußreich sind die Untersuchungen von Walbach über die Wirkung des Pentosenucleotids. Durch intravenöse Applikation von Colibazillen wurde bei Kaninchen eine zunehmende Leukozytendepression erreicht, die nach wenigen Stunden beginnend, zu dem Bild einer ausgesprochenen Leukopenie mit relativer Lymphocytose führte. Die Itensität der Erscheinungen hing von der Virulenz der verwandten Colistämme ab. Es gelang also bei den Kaninchen ein der Agranulocytose entsprechendes Blutbild zu erzeugen. Der Verfasser untersuchte nun die Wirkung von knochenmarkreizenden Stoffen und fand, daß diese die Leukopenie im allgemeinen noch verstärkten. Eine Ausnahme macht Pentosenucleotid, durch das eine Vermehrung der weißen Blutkörperchen, insbesondere der neutrophilen Leukozyten erreicht wurde, sodaß sämtliche Vesuchstiere am Leben blieben. Umgekehrt konnte durch vorherige Injektion von Pentosenucleotid keine erhöhte Resistenz der Versuchstiere gegenüber der nachfolgenden Colinfektion erreicht werden, Es scheint also, daß das Pentosenucleotid nur auf den kranken Organismus eine Wirkung ausübt. Wallbach sieht in der angegebenen Methode einen Weg, die Wirksamkeit von Agranulocytoseheilmitteln für die Therapie beim Menschen tierexperimentell zu prüfen.

In Deutschland wird ein dem amerikanischen Pentosenucleotid K 96 entsprechendes Präparat unter dem „Nucleotrat“ von den Nordmarkwerken in den Handel gebracht, und zwar in haltbarer Lösung in Ampullen von 10 ccm. Im Gegensatz zu dem amerikanischen Präparat, das pflanzlicher Herkunft ist, ist das Nucleotrat ein aus tierischen Bauchspeicheldrüsen hergestelltes Pentosenucleotid. Die Darreichung erfolgt nach Angabe der Nordmarkwerke unverdünnt 2×10 bis 2×20 ccm intraglutaeal pro die. Bei empfindlichen Patienten empfiehlt sich eine vorherige Anästhesierung der Injektionsstelle mit

Novocain. In schweren Fällen kann das Nucleotrat auch intravenös gegeben werden und zwar in der Verdünnung 10 : 10 mit phys. Kochsalzlösung. Als Nebenerscheinungen können bei vegetativ labilen Kranken Dyspnoe, praecordiale Beklemmungen, Schweißausbrüche und Erbrechen auftreten. In diesen Fällen soll das Nucleotrat in kleineren Dosen injiciert werden. Durch wiederholte Injektionen können so bis 40 ccm Nucleotrat täglich ohne unerwünschte Nebenerscheinungen verabreicht werden.

Über günstige Ergebnisse in der Agranulocytosebehandlung mit Nucleotrat Nordmark berichten Bock, Eisenstädt, Reye und Mumme.

Im Folgenden seien 3 Fälle von Agranulocytose aus dem Johanneshospital in Bonn mitgeteilt, die mit Nucleotrat behandelt wurden. Es sei vorweggenommen, daß 2 Kranke das typische Bild einer schweren Agranulozytose boten, die möglicherweise durch ein pyramidonhaltiges Schlafmittel ausgelöst war. Im 3. Falle fand sich neben Klagen über Müdigkeit und Arbeitsunlust lediglich eine krankhafte Veränderung des Blutes im Sinne einer Leukopenie mit relativer Lymphocytose bei Fehlen von akuten Krankheitserscheinungen.

Fall 1. Frau Sch., 66 Jahre alt, aufgenommen 4. 1. 37. Die Familienanamnese bietet keine Besonderheiten. Aus der eigenen Vorgeschichte seien folgende Daten mitgeteilt:

1915 wegen Gebärmuttersenkung operiert. 1920 Appendektomie. 1925 Uterusblutung durch Myome, durch Röntgenbestrahlung wurde die Kranke beschwerdefrei. Im Januar 1935 wurden wiederholt mehre Pechstühle entleert, röntgenologisch wurde ein Ulcus duodeni festgestellt. Durch eine Leubekur wurde die Kranke beschwerdefrei, doch soll der Stuhl noch einigemale dunkel gefärbt gewesen sein. Seit dem Jahre 1908, in dem die Patientin an einer Polyartritis erkrankte, leidet sie an chronischen Gelenkbeschwerden wechselnder Stärke, hat deshalb in den letzten Jahren häufig Pyramidon und in den letzten Monaten wegen dauernder Schlaflosigkeit ein unter

dem Namen „Eudorom“ in den Verkehr gebrachtes Mittel genommen.

Seit September 1936 hat sich die Kranke nicht mehr recht gesund gefühlt, sie hatte über Mattigkeit und Mangel an Appetit zu klagen. Eine am 15. Oktober vorgenommene Blutuntersuchung ergab folgende Werte:

Erythrozyten	4900000	
Hämoglob.	95 %	
Senkung	9	(nach Langer)
Leukozyten	7200	
Eosinophil.	8	
Stabkern.	2	
Segmentkern.	46	
Lymphozyt.	38	
Monozyt.	6	

Es fanden sich also keinerlei ernstere Veränderungen, auffallend war lediglich die Vermehrung der Eosinophilen, sowie eine geringe Lymphocytose.

Seit 10 Tagen bestehen leichte Halsschmerzen, sowie ziehende Schmerzen in den Gelenken. Am 2. Januar 37 traten plötzlich sehr heftige Schmerzen beim Schlucken auf, sodaß eine Nahrungsaufnahme kaum mehr möglich war. Das auffallend schwere Krankseitsbild. das mit den örtlichen Veränderungen nicht recht in Einklang stand, veranlaßte zur Krankenhausaufnahme.

Befund: Mittelgroße Frau in leidlichem Ernährungszustand. Sehr schlechter Kräftezustand. Leichte Benommenheit. Keine Ödeme, keine Exantheme, keine allgemeinen Drüsenschwellungen. Haut und sichtbare Schleimhäute gut gefärbt. Zunge feucht, wenig belegt. Gebiss lückenhaft. Zahnfleisch gerötet und geschwollen, an den Rändern an mehreren Stellen ulceriert. Tonsillen gerötet, geschwollen, jedoch ohne Beläge oder Geschwüre. Submaxillare Drüsen beiderseits vergrössert und hochgradig druckempfindlich.

Brustkorb symetrisch, beiderseits normaler Klopfschall, Lungengrenzen genügend verschieblich. Links hinten unten rauhes Atemgeräusch und vereinzelte, nicht klingende Rasselgeräusche.

Herz: Grenzen perkutorisch nicht verbreitert, Töne leise, über der Spitze systolische Unreinheit. Puls regelmäßig, gleichmäßig, gut gefüllt.

Blutdruck 75/160 mm Hg.

Leib weich, Leber und Milz nicht nachweisbar vergrößert, kein krankhafter Widerstand zu tasten.

Extremitäten aktiv und passiv frei beweglich.

Nervensystem regelrecht.

Harn: Eiweiß schwach positiv, im Sediment kein krankhafter Befund.

Leukozyten 400 in mm^3. Im Blutausstrich finden sich einige einkernige, ungranulierte, kleine Zellformen, die als Lymphozyten anzusprechen sind. Da es sich mit Sicherheit um eine Agranulocytose handelt, erhält die Kranke eine Injektion von 10 ccm Nucleotrat intramuskulär.

5. 1. 37, Leukozyten 400. Eine Differenzierung des Blutbildes läßt sich wegen der geringen Anzahl von weißen Blutkörperchen im Ausstrich nicht durchführen.

10 ccm Nucleotrat.

6. 1. 37, Temperatur 40° axillar. Allgemeinzustand hat sich weiterhin verschlechtert.

Blutbild: Erythrozyten 4000000
Hämoglob. 78%
Leukozyten 600
Der Ausstrich ist unverändert.

Da der Kreislauf nachzulassen beginnt, erhält die Kranke 5 ccm ol. camphor. subkutan und $2 \times 0{,}1$ Digipurat als Suppos.

10 ccm Nucleotrat.

7. 1. 37, Temperatur 39,2° axillar. Leukozyten 800. Zustand unverändert.

8. 1. 37. Leukozyten sind auf 1250 angestiegen. Im Ausstrich findet sich neben Lymphozyten nur Myelocyten und Jugendliche. Die Schluckbeschwerden sind noch stärker geworden, die Benommenheit hat weiter zugenommen. Über der Lunge findet sich links unten ein deutliches Infiltrat.

9. 1. 37. Das Allgemeinbefinden hat sich etwas gebessert, die Temperatur ist auf 37,5° ax. gefallen, keine Benommenheit mehr. Leukozytenanstieg auf 2200

10. 1. 37. Leukozyten 3600

Myelocyt.	3
Jugendl.	23
Stabkern.	14
Segment.	33
Lymphozyten	26
Monzyt.	1

11. 1. 37. Der Allgemeinzustand hat sich zunehmend gebessert, über der Lunge heute kein krankhafter Befund mehr. Leukozyten 7000. Die Kranke hat bis zum 10. 1. täglich 10 ccm Nucleotrat erhalten. Da jedoch heute ein normaler Lenkozytenwert erreichtist, wird das Nucleotrat abgesetzt.

14. 1. 37. Die Temperatur ist seit dem 11. 1. dauernd unter 37° ax. geblieben. Es bestehen immer noch starke Schluckbeschwerden, die die Nahrungsaufnahme erheblich einschränken. Die Leukozytenwerte sind in den letzten 3 Tagen rapide auf 12000, 1250 und heute auf 22400 angestiegen.

Ausstrich:

Myelocyt.	4
Jugendliche	17
Stabkern.	12
Segment.	47
Lymphozyt.	20

19. 1. 37. Die Leukozytenzahl ist seit dem 14. 1. beständig im Abnehmen. Heute nur mehr 12400 Leukozyten.

Im Ausstrich finden sich jetzt mehr reife Formen.

Jugendl.	5
Stabkern.	8
Segment.	51
Lymphozyt.	34
Monozyt.	2

22. 1. 37. Leukozyten 8400. Im Ausstrich finden sich nur noch vereinzelte Stabkernige. Die Kranke darf heute eine Stunde aufstehen.

26. 1. 37. Ausgezeichnetes Allgemeinbefinden, keine Schluckbeschwerden mehr.

Blutbild:		
	Erythrozyt.	4460000
	Hämoglob.	76 %
	Leukozyten	6800
	Jugendl.	1
	Stabkern.	1
	Segment.	59
	Lymphozyten	37
	Monozyt.	2

27. 1. 37. Leukozyten 6000. Die Kranke kann heute beschwerdefrei nach Hause entlassen werden.

Ambulante Kontrolle des weißen Blutbildes:

30. 1. 37.	Leukozyten	5100
	Stabkern.	2
	Segment.	36
	Lymphozyten	62
4. 2. 37.	Leukozyten	3100
	Stabkern.	4
	Segment.	56
	Lymphozyten	38
	Monozyten	2
10. 2. 37.	Leukozyten	6000
	Stabkern.	6
	Segment.	44
	Lymphozyten	50

4. 5. 37.	Leukozyten	5500
	Stabkern.	6
	Segment.	52
	Lymphozyten	35
	Monozyten	7
5. 1. 38.	Leukozyten	7600
	Eosinoph.	2
	Stabkern.	5
	Segment.	48
	Lymphozyten	49
	Monozyten	4

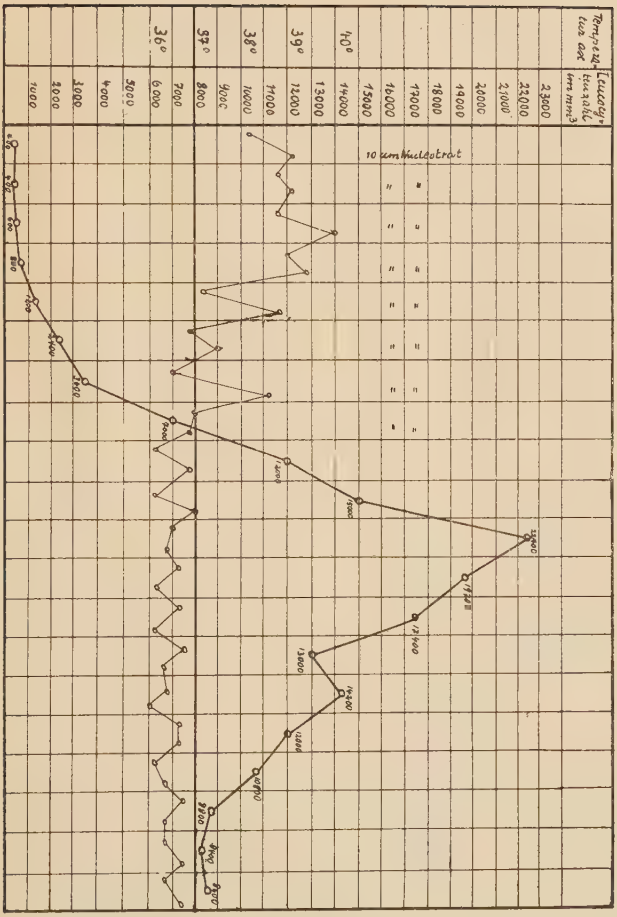
Bei einer zusammenfassenden Betrachtung ergibt sich also folgender Krankheitsverlauf:

Bei der stationären Aufnahme besteht ein sehr schwerer Krankheitszustand. Es finden sich eine Angina, Ulcerationen am Zahnfleisch. Das Blutbild zeigte eine hochgradige Verminderung der Leukozyten auf 400 im mm^3.

Es finden sich einige ungranulierte Zellformen, die als Lymphozyten anzusprechen sind.

Die Therapie erstreckt sich neben einer im Verlauf der Erkrankung notwendig werdenden Stützung des Kreislaufes durch Campher und Digitalis auf tägliche Gaben von 10 ccm Nucleotrat intramuskulär, und zwar vom 1. bis zum 7. Tage des Krankenhausaufenthaltes einschließlich. Vom 3. Behandlungstage ab zeigen die Leukozytenwerte einen dauernden, wenn auch anfangs geringen Anstieg (siehe Kurve).

Trotz dieser leichten Vermehrung verschlechtert sich der Allgemeinzustand der Kranken fortschreitend bis zum 5. Tage einschließlich. Am folgenden Tage zeigt sich eine beginnende Besserung, die Leukozytenwerte steigen jetzt schneller an und erreichen am 8. Tag mit 7000 einen normalen Wert. Das Nucleotrat kann infolgedessen abgesetzt werden. Trotzdem nimmt die Leukozytenzahl noch weiter zu und erreicht am 10. Tag, also 3 Tage nach Aussetzen der Nucleotratinjektionen, mit 22400 ihren Höchstwert, um dann langsam wieder abzu-



fallen und sich vom 18. Tage an zwischen normalen Werten von 6000 bis 8000 zu halten. Die Differenzierung des weißen Blutbildes zeigt, daß die Zunahme der Leukozyten hauptsächlich auf die Vermehrung der myeloischen Elemente beruht, es findet sich eine ausgesprochene neutrophile Leukozytose. Als Zeichen einer starken Reizung des Knochenmarks treten anfangs massenhaft Myelocyten, Jugendliche und Stabkernige auf,

sodaß die unreifen Zellformen die Segmentkernigen bei weitem überwiegen. Mit dem Fallen der Leukozytenzahl kommt es dann auch zu einer Normalisierung der Leukozytenformel. Bei der Entlassung und bei späteren Kontrollen findet sich eine geringe Lymphocytose bei einem im übrigen völlig normalen Blutbild.

Fall 2. Frau B., 56 Jahre alt.

Vorgeschichte: Die Kranke ist früher angeblich immer gesund gewesen. Seit dem Kriege leidet sie an Schlaflosigkeit und hat deshalb viel Mittel genommen, seit dem Februar dieses Jahres regelmäßig täglich $1\,^1/_2$ Tabletten „Eudormon".

Seit einigen Tagen bestanden leichte Halsbeschwerden.

Am 21. 5. traten stärkere Schluckstörungen hinzu, die Kranke fühlte sich sehr elend und wird deshalb in das Krankenhaus aufgenommen.

Befund am 22. 5. 38. Ziemlich adipöse Kranke. Hautfarbe sehr blaß. Deutliche Benommenheit.

Tonsillen und Umgebung erheblich geschwollen, blaurot verfärbt. Auf den vorderen Gaumenbögen finden sich einige oberflächliche Ulcerationen. Drüsen im Kieferwinkel beiderseits stark geschwollen und hochgradig druckempfindlich. Zunge trocken, borkig belegt. Zahnfleich nicht deutlich verändert.

Der Kleinfinger der rechten Hand ist geschwollen und livide gerötet, es finden sich zwei linsengroße, eitrig belegte Hautstellen. Ein lymphangitischer Strang zieht über den Handrücken zum Unterarm. Die Drüsen in der Ellenbeuge sind deutlich vergrößert, die Achselhöhle ist druckempfindlich.

Brustorgane regelrecht.

Leib weich, Leber und Milz nicht nachweisbar vergrößert.

Puls klein, weich, stark beschleunigt.

Harn: Eiweiß schwach positiv. Im Sediment vereinzelte Erythrozyten und granulierte Zylinder. Aldehydprobe in der Kälte positiv.

Leukozyten 400 in mm^3. Im Ausstrich finden sich nur Lymphocyten.

Erythrozyten 3000000. Hämoglobin 70%.
Temperatur 39,2° axillar.

Die Kranke erhält noch am selben Tage morgens und abends je 10 ccm Nucleotrat.

Am 23. 5. hat sich der Allgemeinzustand erheblich weiter verschlechtert, die Benommenheit hat zugenommen, sodaß die Kranke nicht mehr ansprechbar ist. Die lymphangitischen Stränge ziehen jetzt bis zur Achselhöhle. Puls stark beschleunigt, sehr klein und weich. Die Leukozyten zeigen einen leichten Anstieg auf 600. Im Ausstrich ist kein einziger granulierter Leukozyt zu finden. Die Kranke erhält nochmals 10 ccm Nucleotrat und eine Bluttransfusion.

Am Abend erfolgt trotz reichlicher Gaben von Kreislaufmitteln Tod durch Kreislaufschwäche.

Im vorliegenden Fall handelt es sich um ein sehr schweres Krankheitsbild. Es fand sich eine Leukopenie von 400 weißen Blutkörperchen in mm^3 bei völligem Fehlen der granulierten Zellen. Neben den entzündlichen Rachenerscheinungen bestand eine rasch fortschreitende Lymphangitis des rechten Armes. Die Kranke befand sich nur 24 Stunden in stationärer Behandlung, sie starb innerhalb weniger Tage nach Einsetzen der Erkrankung.

Wenden wir uns nun der Ätiologie der beiden vorher mitgeteilten Fälle zu. Besteht die Möglichkeit einer Auslösung der Erkrankung auf chemisch-toxischer Basis oder sind sie als „genuine" Agranulocytosefälle zu betrachten?

Wie wir im Vorhergehenden gesehen haben, kann eine Agranulocytose durch kleinere, an sich nicht toxisch wirkende Dosen von bestimmten Arzneimittel bei einer bestehenden Krankheitsbereitschaft entstehen, vielleicht als allergische Reaktion des Organismus.

Im ersten der beiden Fälle hatte die Kranke wegen chronischer Gelenkbeschwerden seit einigen Jahren häufiger Pyramidon und in den letzten Monaten „Eudormon" genommen. Im 2. Fall erscheint wieder das Eudromon in der Vorgeschichte

und zwar diesmal als einziges Medikament. Die Kranke hatte in den letzten $3\,^1/_2$ Monaten vor Ausbruch der Erkrankung regelmäßig tgl. $1\,^1/_2$ Tabletten dieses Mittels genommen.

Nach Angabe der herstellenden Firma ist Eudormon ein Schlafmittel folgender Zusammensetzung:

Dibrompropenylmalonylurea	0,08
Phenylallylmalonylurea	0,03
Dimetylaminophenazon	0,15

Wie Herr Prof. Fühner uns mitgeteilt, ist Malonylharnstoff eine Nebenbezeichnung für Barbitursäure. „Das erste Produkt Dibrompropenylmalonylurea dürfte mit dem Noctal von Riedel identisch sein, das zweite Phenylallylmalonylharnstoff steht zwischen dem Luminal (Phenyläthylbarbitursäure) und dem Curral oder Dial (Diallylberbitursäure)." Dementsprechend ist das Eudormon eine Zusammensetzung von Pyramidon mit 2 Barbitursäure-Abkömmlingen, wie sie in ähnlicher Form jetzt vielfach in den Handel gebracht werden.

Es drängt sich hier die Frage auf, ob nicht der Barbitursäurebeimischung eine besondere Bedeutung zukommt. Über diese Frage ist viel gestritten worden, da häufiger Präparate von ähnlicher Zusammensetzung wie Eudormon, als auslösende Ursachen einer Agranulocytose erschienen. Die meisten Forscher lehnen es jedoch heute ab, daß durch Barbitursäure die Giftwirkung des Pyramidons verstärkt wird. Einwandfreie Beobachtungen darüber, daß durch Barbitursäure allein Agranulocytose hervorgerufen werden kann, liegen bisher nicht vor. In unseren Fällen dürfte jedoch die Pyramidonkomponente des Eudormons mit der nicht unerheblichen Dosis von 0,15 je Tablette mengenmäßig für das Zustandekommen der Erkrankung durchaus genügen. Auch die Zeit der Einwirkung ist namentlich im ersten Falle, in dem schon über längere Zeit Pyramidon in reiner Form genommen wurde, als ausreichend zu betrachten. Aber auch im 2. Falle dürfte die Zeitspanne von $3\,^1/_2$ Monaten mit einer Gesamtmenge von ca 23 g Pyra-

midon für eine Sensibilisierung bei bestehender Disposition hinreichend sein.

Es läßt sich also zusammenfassend sagen, daß wir für unsere beiden Fälle mit großer Wahrscheinlichkeit Entstehung der Erkrankung auf chemisch-toxischer Grundlage annehmen können und zwar durch das im Eudormon enthaltene Pyramidon, vielleicht in Verbindung mit den barbitursäurehaltigen Bestandteilen. Es sei jedoch ausdrücklich darauf hingewiesen, daß nur von einer Wahrscheinlichkeit gesprochen wird. Man trifft in der Literatur immer wieder Mitteilungen, in denen auf Grund der Feststellung, daß in der Vorgeschichte eines Agranulocytosekranken irgendein Arzneimittel erwähnt ist, dieses kritiklos für die Entstehung der Erkrankung verantwortlich gemacht wird. Eine sichere Entscheidung dieser Frage ließe sich jedoch nur dann geben, wenn sich nach Überstehen der Krankheit durch in Frage kommende Arzneimittel experimentell Veränderungen des Blutbildes im Sinne einer Agranulocytose nachweisen lassen, ein Vorgehen, das mit Rücksicht auf die Beobachtung von J. Krauel nicht ratsam erscheint.

Anschließend sei hier noch ein Krankheitsfall mitgeteilt, der dem Blutbefund nach wohl ebenfalls zu dem Bilde der Agranulocytose gehört.

Fall 3. Es handelt sich um eine 54jährige Krankenschwester.

Die Familienanamnese ist ohne Belang.

Mit 29 Jahren wurde bei der Kranken ein Lungenspitzenkatarrh festgestellt. 1927 Cholecystektomie. 1928 Gastroenterostomie wegen eines Magengeschwürs. Seit einigen Monaten besteht eine Psoriasis. Da das Gebiß sehr schadhaft war, wurden vor einigen Monaten einige Zähne und stehengebliebene Wurzelreste entfernt. Die Kranke hat in dieser Zeit einigemale Veramon genommen. Im Laufe des letzten Jahres hat sie etwa $7\frac{1}{2}$ kg an Gewicht abgenommen. Sie fühlt sich seit einigen Monaten häufig müde und besitzt nicht mehr die alte Arbeitskraft. Es wurde bei ihr zufällig ein Blutbild ge-

macht, bei dem sich eine erhebliche Verringerung der Gesamtleukozytenzahl mit relativer Lymphocytose fand. Zwecks stationärer Beobachtung erfolgte Einweisung in das Krankenhaus.

Befund bei der Aufnahme am 7. 2. 38. Genügender Ernährungszustand, ausreichendes Fettpolster. Blasse Gesichtsfarbe. Sichtbare Schleimhäute mäßig gut gefärbt. Keine allgemeinen Drüsenschwellungen. Typische Herde von Psoriasis an den Streckseiten der Extremitäten. Schienbeine und Sternum nicht druck- oder klopfempfindlich. Zunge feucht, nicht belegt. Gebiß sehr lückenhaft. Tonsillen ohne krankhaften Befund. Am Hals sind keine geschwollenen Lymphdrüsen zu tasten. Die Schilddrüse ist nicht vergrößert. Herz und Lunge zeigen keine krankhaften Abweichungen.

Puls regelmäßig, gleichmäßig, gut gefüllt, 70 i. d. Min. Blutdruck 95/140 mm Hg.

Leber und Milz sind nicht nachweisbar vergrößert. 2 sagittal verlaufende, reizlose Operationsnarben im Oberbauch.

Nervensystem regelrecht.

Im Harn kein krankhafter Befund:

Blutbild:

Erythrozyten	3,600000
Hämoglob.	70 %
Leukozyten	2600
Basophil.	2
Stabkern.	3
Segmentkern.	12
Lympho.	80
Monozyt.	3

Es wird versucht, durch Nucleotrat eine Erhöhung der niedrigen Leukozytenwerte zu erreichen. Die Kranke erhält am 11., 14. und 16. 2. je eine Ampulle Nucleotrat intramuskulär. Sie klagt über heftige Schmerzen an der Injektionsstelle, außerdem über Störung des Allgemeinbefindens, die bis zum Abend nach den Injektionen anhält.

Die Auswirkung des Nucleotrats auf das weiße Blutbild ist aus der beigefügten Kurve zu ersehen. Es ist die Gesamtleukozytenzahl, die Prozentzahl der Leukozyten der Knochenmarksreihe und die Prozentzahl der unreifen Formen der myeloischen Reihe kurvenmäßig dargestellt. Am 12. 2., dem der ersten Nucleotratinjektion folgenden Tag steigt die Gesamtleukozytenzahl von 2000 auf 3600, hält sich dann zwischen 2800 und 4000 und erreicht am 22. 2. mit 5000 ihren Höchstwert. Es zeigt sich nun, daß mit der Steigerung der Gesamtleukozytenzahl stets auch eine Zunahme des prozentualen Gehaltes an Leukozyten der Knochenmarksreihe einhergeht. Interessant ist das zahlenmäßige Verhältnis der reifen Granulocyten zu den unreifen Vorstufen. Mit Zunahme der Gesamtleukozytenzahl kommt es auch zu einer Verschiebung zugunsten der unreifen Formen. Die Nucleotratwirkung auf die Leukozyten ist auch in diesem Falle unverkennbar. Ihre Gesamtzahl wurde erheblich vermehrt. Die Zunahme zeigte sich schon an dem der ersten Nucleotratinjektion folgenden Tag und erreichte ihren Höchststand 6 Tage nach der letzten Injektion. An diesem Tage sind die Leukozyten um mehr als das Doppelte ihres Ausgangswertes vermehrt. Weiter ist eine erhebliche Verschiebung des weißen Blutbildes zugunsten der myeloischen Elemente zu beobachten, die vor Beginn der Behandlung 10 bis 15 % ausmachten, um am Tage des Leukozytenhöchststandes sich auf 44 % zu vermehren. Gleichzeitig treten als Zeichen einer Knochenmarksreizung zahlreiche Jugendformen der Knochenmarksreihe in Erscheinung. Die Wirkung des Nucleotrats war in unserem Falle nur eine vorübergehende. 9 Tage nach der letzten Nucleotratinjektion sind die Ausgangswerte wieder erreicht. Daß diese vorübergehende Leukozytenvermehrung wirklich auf das Nucleotrat zurückzuführen ist, ist bei Betrachtung der Kurve, die deutlich den zeitlichen Zusammenhang zwischen den Nucleotratinjektionen und der Steigerung der Leukozytenwerte zeigt, wohl kaum zu bezweifeln. Betont sei, daß die verordnete Nucleotratmenge, infolge des Widerstandes

der Kranken gegen eine Injektionsbehandlung, weit unter der von den Nordmarkwerken empfohlenen Dosis blieb.

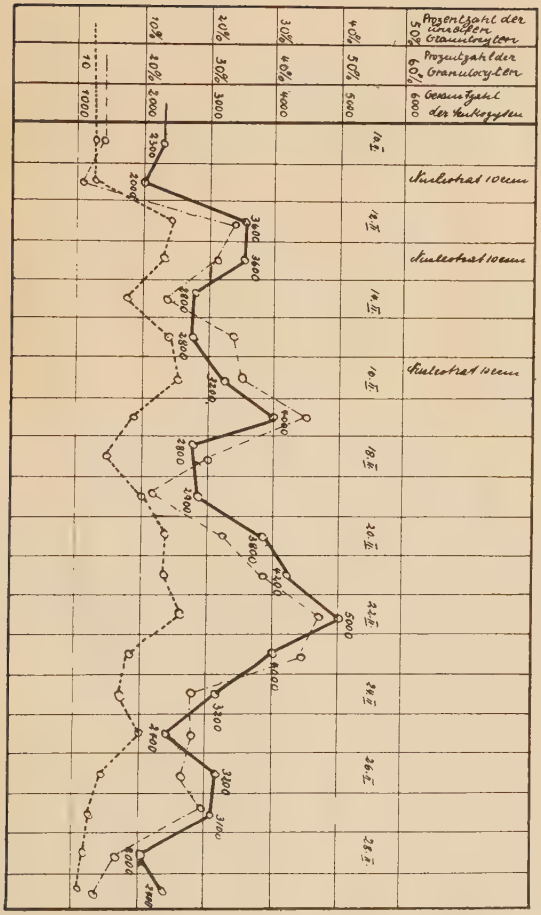
Über den weiteren Verlauf sei noch Folgendes mitgeteilt: In der 3. Woche bildete sich in der Ellenbeuge ein gut fünfmarkstückgroßes, scheibenförmiges Hautinfiltrat. Es wurde eine Probeexcision vorgenommen, da an die Möglichkeit einer lymphatischen Aleukie gedacht wurde. Nach der Untersuchung des Pathologischen Institutes ergab sich jedoch kein Anhalt für das Vorliegen einer Blutkrankheit, vielmehr handelte es sich um eine entzündliche Infiltration. Der Zustand der Kranken war bei der Entlassung am 10. 3. 38 unverändert. Eine Arsenbehandlung erwies sich als erfolglos.

Eine Beobachtung, in der die günstige Wirkung des Nucleotrats sehr wahrscheinlich ist, betrifft eine lymphoidzellige Angina, die deshalb kurz hier angeführt sei: Nach einer Nucleotratinjektion von 10 ccm kam es nach anfänglichem Schüttelfrost und Temperaturanstieg zu einer kritischen Entfieberung und schlagartigen Besserung des Rachenbefundes.

In der vorliegenden Arbeit wurde versucht, einen zusammenfassenden Überblick über das Krankheitsbild der Agranulocytose zu geben und besonders auf die Bedeutung des Nucleotrats für die Behandlung hingewiesen.

Es wurden 2 Krankheitsfälle mitgeteilt, bei denen die Möglichkeit der Agranulocytose durch Pyramidon bzw. Eudorom, ein pyramidonhaltiges Schlafmittel, erörtert wird. Im 3. Falle bestand bei Fehlen sonstiger klinischer Symptome ein Blutbild im Sinne einer Agranulozytose, d. h. eine Leukopenie mit hochgradiger Verminderung der Granulocyten.

Bei 2 der mitgeteilten Fälle von Agranulocytose und bei einem Fall von Monocytenangina ist die günstige Wirkung des Nucleotrats, des deutschen Pentosenucleotidpräparates, unverkennbar. Der erste Fall ging trotz einer komplizierenden Bronchopneumonie in Heilung aus. Ein Fall, der in hoffnungslosem Zustand eingeliefert wurde und 24 Stunden nach Beginn der Behandlung starb, kann für die Beurteilung der Therapie



nicht herangezogen werden. Im dritten Falle wurde durch kleine Nucleotratgaben eine vorübergehende Steigerung der Leukozytenzahl mit Vermehrung der neutrophilen Elemente und Linksverschiebung bewirkt.

Auf Grund der eigenen Erfahrungen und der Mitteilungen in der Literatur ist Pentosenucleotid (Nucleotrat) als ein Heilmittel zu betrachten, das in jedem Falle unbedingt in erster

Linie versucht werden sollte. An die Möglichkeit einer Agranulocytose ist bei jeder schweren Angina zu denken, besonders aber auch dann, wenn der schwer gestörte, Allgemeinzustand durch die Veränderungen im Rachen nicht hinreichend zu erklären ist. In diesen Fällen ist deshalb die Anfertigung eines Blutbildes, das das Krankheitsbild einwandfrei klärt, dringend zu fordern.

Zum Schluße meiner Ausführungen ist es mir eine angenehme Pflicht Herrn Prof. Dr. Stursberg für die Überlassung des Themas und die liebenswürdige Beratung bei der Anfertigung der Arbeit meinen Dank auszusprechen.

Literatur.

J. Arneth. Die Speziellen Blutkrankheiten.
A. Barfred. Ugeskr. Laeg. 1935, 9—13.
M. Benard R. E. Rothschuh. Med. Welt 1937, 76—77.
G. Benestad. Norsk. Mag. Laegevidensk. 96, 1319—1324.
H. E. Bock. Münch. Med. Wo. 1935 I, 360. Fortschr. d. Ther. 1937, 537.
H. von Bonsdorf. Klin. Wo. 1935 I, 465—468.
Bröchner, Mortensen, K. Acta med. Skan. 86, 396—406.
Brogsitter u. von Kress. Virchows Arch. 276, 768.
H. Brugsch u. J. Lautsch. Münch. Med. Wo. 1933, 1114—1116.
E. Bulmer. Lancet 1933 I, 1119—1120.
J. Caroli u. J. Mallarmé. Bull. Soc. Med. Paris III 53, 129—134.
F. Corilli. Boll. Acad. Roma, 1935.
W. Dameshec u. A. Colmes. J. clin. invest. 15, 85—87.
Th. Deglmann. Deutsche Med. Wo. 1937 II, 1694—1696.
H. Dennig. Deutsche Med. Wo. 1935 II, 1349—1350.
H. Dimmel. Fol. haematol. 49, 411—433.
B. Eisler. Klin. Wo. 1937 I, 789—792.
C. Friedemann. Deutsche Med. Wo. 1930, 947—950.
D. Hall. Lancet 1934 II.
Hansen, A. Buns u. C. Holten. Ugeskr. Laeg. 1936, 193—195.
A. Hartwich. Ergeb. d. Inn. Med. u. Kinderheilkunde Bd. 41, 202—256.
H. Jakson, F. Parker, J. F. Rinehart. F. K. L. Taylor. I. amer. med. Assoc. 97, 1436—1440. Amer. I. med. Sci. 184, 297—304.
J. Kloster. Horsk. Mag. Laegevidensk. 97, 35—37.
G. Krauel. Klin. Wo. 1937 II, 1245.
A. Küpfer. Klin. Wo. 1935 II, 1684.
F. Lainer. Klin. Wo. 1937 II, 1435—1436.
L. Lichtwitz. Klin. Chemie 1930.
Kracke, Roy, F. P. Parker. Amer. clin. Path. 4, 453—469.
K. Kissling. Med. Welt 1935, 1535—1538.
C. M. Marberg u. H. O. Wiles. J. Amer. med. Assoc. 109, 1965—1966.
W. Martin. Amer. J. clin. Path. 4, 438—445.
T. Mumme. Ärzteblatt f. Hamburg und Schleswig-Holstein 1934. H. 25.
O. Naegeli. Blutkrankheiten. u. Blutdiagnostik.
P. Plum. Ugeskr. Laeg. 1936, 91—92.
Raillet, Delatre, Gunsbourg und Nicolle. Bul. Soc. med. Hôp. Paris III, 1594—1596.

P. Reznikoff. J. clin. Invest, 12, 45–53.
K. Rohr. Münch. Med. Wo. I, 360. Fol. haematol. 55 305–367.
Th. Rudberg. Nrd. med. Tidskr. 1936, 91—93.
T. Sakurai. Klin. Wo. 1937 I, 564–565.
V. Schilling. Med. Welt 1935, 1808–1809.
W. Schultz. Ther. d. Gegenw. Bd. 11, 1931.
A. E. Taussig u. P. C. Schoebelen. J. Amer. med. Assoc. 97 1757—1176.
B. Ulrichs. Münch. med. Wo. 1931 II, 1097.
A. Sezari u. G. Boucher. Bull. Soc. med. Hôp. Paris III, 1795–1798,
F. Stein. J. Labor. a. clin. Med. 20, 1150–1152.
H. Stursberg. Med. Klinik 1912, Nr. 13.
W. Türk. Wien, Klin. Wo. 1907, Nr. 6, S. 157.
J. Vonkennel. Med. Klinik 1934, 123. Neue Deutsche Klinik Bd. 11, 191.
D. Wallbach. Paris Med. 1937 II, 193—196.
L. Wechsler. Wien. klin. Wo. 1937, 1360—1362.
W. T. Zontscheff. Bericht vom 47. Kongreß für Inn. Med. in Wiesbaden.

Lebenslauf.

Ich wurde am 17. 4. 1913 in Hamburg als Sohn des Marineoberstabsingenieurs Schäfer und seiner Ehefrau Gertrud geboren. Von 1919 bis 1922 besuchte ich die Volksschule in Wilhelmshaven und von Ostern 1922 an das Staatliche Beethovengymnasium in Bonn, das ich Ostern 1931 mit dem Reifezeugnis verließ. Ich studierte dann Medizin und zwar alle Semester mit Ausnahme des 7. Semesters, an der Universität in Bonn. Im Sommer 1933 bestand ich dort das medizinische Vorexamen und am 18. 4. 1937 das Staatsexamen. Während des Medizinalpraktikantenjahres war ich auf der Inneren Abteilung des Johanneshospitales in Bonn tätig und erhielt am 1. 5. die Bestallung als Arzt.